

## ЕЩЕ РАЗ О СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В.

г. Владивосток, Россия

С каждым годом растет озабоченность населения России увеличивающимся риском заражения клещевым вирусным энцефалитом. И это неудивительно. Клещевой вирусный энцефалит представляет собой действительно опасную и тяжелую инфекцию, масштабы и темпы распространения которой впечатляют.

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) - природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы, многообразием клинических проявлений и тяжестью течения. Нередко КВЭ приводит к инвалидизации больного, формированию серьезных хронических расстройств, вплоть до летальных исходов. Основным резервуаром и переносчиком вируса в природе являются иксодовые клещи - *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*<sup>1</sup>. С укусами инфицированных клещей вирус и попадает в организм человека. Особенно опасны клещи в конце весны и первой половине лета.

Коварство клещевого энцефалита заключается, в первую очередь, в разнообразии его возможных проявлений и в отсутствии специфического противовирусного лечения<sup>2</sup>. Так, энцефалит, протекающий в нетяжелой гриппоподобной форме можно легко спутать с классической ОРВИ: повышенная температура тела, ломота в суставах и мышцах. Менингеальная форма КВЭ протекает гораздо тяжелее, сопровождается значительной слабостью, тошнотой, ознобом, рвотой, нарушениями зрения, слуха и глотания. Но самый неблагоприятный прогноз имеет тяжелая очаговая форма вирусного энцефалита, - а она в последнее время встречается не так уж и редко, примерно у 8% заболевших.<sup>1,3</sup>

Согласно статистическим данным, до 50% случаев КВЭ сопровождается развитием серьезных неврологических осложнений (расстройство памяти и интеллекта, формирование эпилепсии, парезы и параличи), а частота летальных исходов при этой инфекции может достигать 20%, в зависимости от региона и штамма возбудителя.<sup>3,4</sup> В Российской Федерации в 2011 году число зарегистрированных случаев заболевания КВЭ составило 3544, из них 456 - приходится на детское население. 34 случая заболевания КВЭ закончились летально. Динамика неутешительна: в среднем за 2009-2011 гг. заболеваемость КВЭ возросла на 12,5% по отношению к предшествующему трехлетнему периоду (2006-2008 гг.). Показатель общей заболеваемости КВЭ при этом увеличился до 2,4 (на 100 тысяч населения) в 2011 году по сравнению с 2,1 в 2006 году.<sup>6</sup>

По данным Роспотребнадзора, случаи заболевания КВЭ были зарегистрированы в 2009-2011 году во всех федеральных округах РФ, однако наибольшая заболеваемость населения наблюдалась в Сибирском федеральном округе

(на долю округа пришлось 47,7% от общего числа заболевших) и составила в среднем 7,3 на 100 тыс. населения. Наиболее эндемичными по КВЭ стали Красноярский край, республики Алтай, Тыва, Хакасия, Бурятия, Томская, Кемеровская и Новосибирская области, где заболеваемость превышает среднюю по стране в три и более раза.<sup>7</sup>

Из других федеральных округов высокие показатели заболеваемости населения КВЭ характерны для территорий Уральского и Северо-Западного федеральных округов (соответственно 4,3 и 2,8 на 100 тыс. человек), Приволжского федерального округа. Дальневосточный и Центральный федеральный округа также требуют особого внимания в связи с повышенным уровнем летальных исходов (10,9% и 3% случаев соответственно по сравнению с 1,4% в среднем по РФ).<sup>7</sup>

Распространение КВЭ на территории России в последние годы имеет свою специфику, которую важно учесть при выборе средств и способов профилактики клещевого энцефалита. К ним относятся, в первую очередь:

- Расширение ареала обитания потенциально опасных видов клещей. Если в 1956 году на территории нынешней РФ насчитывалось 37 субъектов, эндемичных по КВЭ, в 2011 году их стало 46;
- Рост активности клещей. Количество обращений в медицинские организации по поводу укусов клещами растет каждый год: в 2011 году зарегистрировано уже более 570 обращений - в 2,28 раз больше, чем в 2008 году;
- Симптомы цивилизации. В последнее время существует тенденция к перемещению иксодовых клещей на садоводческие участки, в городские парки и скверы. Сегодня около 67% заболевших КВЭ - городские жители;
- Недостаточный объем акарицидных обработок территорий. В большинстве субъектов РФ не проводятся централизованные противоклещевые обработки садоводческих кооперативов и мест массового отдыха населения;
- Недостаточный охват населения прививками от КВЭ. Требуемый охват населения эндемичных регионов профилактическими прививками - 95% - не достигнут ни в одном субъекте РФ. Кроме того, общее число вакцинировавшихся за последние три года (2009-2011) снизилось на 12,7%.<sup>13</sup> А ведь именно своевременная вакцинация является самым надежным способом предупреждения клещевого КВЭ.<sup>5,6,7</sup>

Инфицированию вирусом клещевого энцефалита подвержено, в первую очередь, население, проживающее или временно выезжающее на эндемичные территории, лица из групп профессионального риска. Однако такая угроза существует и для тех, кто живёт и ведёт хозяйство вблизи лесных массивов, регулярно проводит время на природе, на загородных дачных участках.<sup>1,5,6</sup>

Риск инфицирования вирусом КВЭ наиболее высок у подростков и взрослых до 50 лет, однако, само заболевание тяжелее протекает у детей и пожилых. У детей в возрасте от 1 года до 11 лет и лиц старшей возрастной группы (> 60 лет) чаще встречаются генерализованные формы инфекции и возникают осложнения, приводящие к необратимым последствиям и инвалидизации.<sup>1,5,6,12,14</sup>

Самым надежным способом предупреждения клещевого вирусного энцефалита является профилактическая иммунизация. На основании многолетнего опыта проведения массовой вакцинации населения в Австрии<sup>8,9</sup> и в некоторых регионах РФ<sup>10,11</sup> показана высокая клинико-эпидемиологическая эффективность специфической профилактики этой инфекции.

Массовая специфическая вакцинация населения эндемичных регионов остается приоритетным направлением профилактики КЭ. Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, вакцинация против КВЭ показана всем группам населения, проживающим на эндемичных территориях, а также лицам из групп профессионального риска и выезжающим в эндемичные по КЭ зоны.<sup>12,14,15,16,17</sup>

К сожалению, проблема недостаточной осведомленности населения о риске заболевания КВЭ и способах его профилактики стоит весьма остро. Среди обратившихся в 2010 году в медицинские учреждения с клещевыми укусами, лишь 9,2% оказались привитыми.<sup>6,7</sup> Удивительно, что даже в наиболее эндемичных районах уровень осведомленности людей о преимуществах профилактической вакцинации оставляет желать лучшего. Так, несмотря на высокую активность клещей в Уральском федеральном округе, показатель охвата вакцинацией местного населения в последние три года имеет устойчивую тенденцию к снижению.<sup>6,7</sup>

Кроме того, как у населения, так и во врачебном сообществе, существуют и психологические барьеры для принятия решения о вакцинации, такие как недооценка степени риска заражения, сомнения в эффективности и безопасности методов иммунопрофилактики, незнание свойств современных вакцинальных препаратов, трудности выбора профилактического средства.<sup>6,7</sup>

Рациональный выбор средства для иммунопрофилактики КЭ включает в себя оценку следующих параметров:<sup>17,18</sup>

- Широта спектра действия. Как многие возбудители бактериальной и вирусной природы, вирус клещевого энцефалита имеет множество штаммов. Для успешной эффективной профилактики заболевания вакцина должна обеспечивать высокие титры нейтрализующих антител против широкого спектра различных изолятов вируса КЭ.

- Иммуногенность. Уровень антител после курса вакцинации должен быть как минимум тождественным таковому у лиц с естественно приобретенным иммунитетом.

- Длительность и напряженность специфического иммунного ответа. Уровень (титр) специфических нейтрализующих антител должен оставаться стабильно высоким через 3-5 лет после законченного первичного курса вакцинации.

- Профиль безопасности. Вакцина должна иметь благоприятный профиль безопасности и переносимости, не содержать консервантов и стабилизаторов белкового происхождения. Особенно значимым становится это утверждение, если речь идет о детской вакцине. Согласно последним рекомендациям ВОЗ и Европейского агентства по оценке медицинских препаратов (ЕМЕА),

в составе вакцины не должно содержаться человеческого сывороточного альбумина (ЧСА).

- Гибкость схем вакцинации. Вакцинация против КВЭ может потребоваться в любое время года, а не только в преддверии наступления «горячего» сезона. Поэтому при разработке вакцины обязательно должны учитываться несколько вариантов вакцинации, подходящих для тех или иных случаев.

На территории РФ зарегистрированы и разрешены к применению 4 вакцинных препарата против КЭ для взрослых и детей.<sup>19,20</sup> В некоторых работах была показана высокая иммуногенность вакцин, приготовленных из штаммов дальневосточного (вакцины производства ФГУП «НПО Микроген», штамм 205 и Института Полиомиелита и Вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, штамм Софьин) и западного субтипов вируса КЭ (вакцина ФСМЕ Иммуно производства компании Baxter, Австрия, штамм Neudorfl и вакцины Энцепур® и Энцепур® детский, штамм К-23) - по отношению к гомологичным и гетерологичным штаммам вируса.<sup>20-23</sup> В этих исследованиях не выявлено статистически значимых различий в степени иммуногенности вышеуказанных вакцин к штаммам, принадлежащим к дальневосточному, западному и сибирскому субтипам вируса КЭ. В ходе проведения молекулярно-генетических исследований штаммов разных субтипов вируса КЭ показана высокая степень гомологии аминокислотных последовательностей поверхностного белка Е, который отвечает за связывание вируса с клеточной мембраной, за проникновение его в клетку-хозяина, а также способствует выработке специфических антител. Это, вероятно, может быть обоснованием отсутствия значимых различий в иммуногенности вакцин, приготовленных из штаммов разных субтипов этого вируса.<sup>21-25</sup>

При изучении иммунологической эффективности вакцинации против КЭ остаются актуальными вопросы длительности сохранения защитного иммунитета у привитых лиц и сроков проведения ревакцинации. В последнее время стали появляться публикации, в которых представлены результаты изучения длительности и напряженности поствакцинального иммунитета у лиц, привитых от КЭ.<sup>26</sup> В этих работах убедительно показано, что высокий уровень сероконверсии в разных серологических реакциях<sup>26,27</sup> и к разным штаммам вируса КЭ сохраняется у привитых спустя 3 года и 5 лет после завершения курса вакцинации от КЭ. Напряженность же иммунного ответа у них со временем снижается.<sup>26-30</sup>

Так, например, противоклещевые вакцины Энцепур® и Энцепур® детский производства компании Novartis Vaccines and Diagnostics обеспечивают надежную защиту от широкого спектра штаммов вируса КВЭ (и Западного субтипа вируса, и высоковирулентных Дальневосточных штаммов).<sup>31</sup> Вакцинация препаратом Энцепур® приводит к более, чем 10-кратному повышению титров антител у изначально серонегативных лиц и способствует формированию устойчивого иммунитета, соответствующего или даже превышающего естественно приобретенный по уровню антител и сохраняющегося в течение 5 и более лет.<sup>32,33</sup> Первую ревакцинацию рекомендуется проводить через 3 года при проведенной первичной вакцинации по традиционной или модифицированной схемам и через 12 месяцев при первичной вакцинации по экстренной (0-7-21) схеме. Последующие ревакцинации (вне зависимости от первично выбранной схемы) проводят каждые 5 лет.<sup>32-34</sup>

Клещевой энцефалит – настоящая угроза современного общества. Регулярная массовая иммунизация значительно снижает заболеваемость и смертность от КВЭ, способствует росту здоровья нации и уменьшает экономический ущерб для государства. Именно поэтому пропаганда специфической иммунопрофилактики КВЭ – это задача федерального уровня, социальную значимость которой сложно переоценить.

#### Литература:

1. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. / Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова, А.Н. Ускова. – СПб, 2000. Адрес в Интернете на 05.2012 г: <http://www.infectology.ru/nosology/infectious/viral/tbe.aspx>
2. Девятков М.Ю., Лебедева Т.М., Комков Б.Д., Гусманова А.Г., Горбань Л.Я. К вопросу профилактики клещевого энцефалита // Вестник инфектологии и паразитологии, 1999. Адрес в Интернете на 05.2012 г: <http://www.infectology.ru/publik/stat15.aspx>
3. Süss J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. *Euro Surveill.* 2008;13 (26): pii=18916.
4. Donoso Mentke O., Schedler R., Niedring M. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries. *Euro Surveill.* 2008;13: pii=18848.
5. Мельникова А.А., Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы эпиднадзора за инфекционными заболеваниями на современном этапе. Из выступления на IV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням 26 марта 2012г. Адрес в Интернете на 05.2012 г: <http://nnoi.ru/uploads/files/1-1-0-1.pdf?PHPSESSID=cb33745612fd519a7db7a73fadaeadf2>
6. Приложение к письму Роспотребнадзора «Об эпидемиологической ситуации и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации в 2012 году» от 09.04.2012 № 01/3660-12-32.
7. Письмо Роспотребнадзора «Об итогах надзора за клещевым вирусным энцефалитом в эпидемический сезон 2011 года» от 23.11.№01/14820-1-32.
8. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21(1): 50-55.
9. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссел А. и др. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии* 2008; 2: 19-27.
10. Романенко В.В., Есюнина М.С., Клячина А.С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области. *Вопросы вирусологии* 2007; 6: 22-25.
11. Романенко В.В., Клячина А.С., Есюнина М.С., Анкудинова А.В., Пименова Т.А. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита // Биопрепараты 2008; №2 (30): 9-14
12. Kovaïou R.D., Herndler-Brandstetter D., Grubeck-Lobenstain B. Age-related changes in immunity: implication for vaccination in the elderly. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 1-17.
13. Robert Koch Institute (RKI), 2007. Zecken auf dem Vormarsch: Borreliose und FSME im Gepäck. [http://www.rki.de/cin\\_048/nn\\_466802/DE/Content/InfAZ/B/Borreliose/Fsme\\_Borreliose\\_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Fsme\\_Borreliose.pdf](http://www.rki.de/cin_048/nn_466802/DE/Content/InfAZ/B/Borreliose/Fsme_Borreliose_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Fsme_Borreliose.pdf) (access June 2007).
14. Kunze U., Asokliene I., Bektimirov T. et al. Tick-borne encephalitis in childhood- Consensus 2004. *Wien Med Wochenschr* 2004;154:242-5.
15. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Forty-eight report. WHO Technical Report Series 1999; 889:6-7.
16. EMEA/410/01 Rev.1, NFG on Plasma-derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95 rev3 (2)
17. Zent O., Beran J., Jilg W., Mach T., Banzhoff A. Clinical evaluation of a polygel-free TBE vaccine for adolescents & adults // *Vaccine* 21 (2003), 738-741.
18. Zent O., Banzhoff A., Hilbert A.K., Meriste S., Suzewski W., Witterman Ch Safety, Immunogenicity of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer // *Vaccine* 21 (2003), 3584-3592.
19. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладыженская И.П. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии* 2007; 6: 30-36.
20. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладыженская И.П. и др. Сравнительное изучение инаktivированных культуральных вакцин против клещевого энцефалита отечественного производства и производства фирмы “Иммуно” (Австрия). *Вопросы вирусологии* 1996; 5: 221-224.
21. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzenskaya I.P. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes. *Vaccine* 1992; 10(5): 345-349.
22. Hayasaka D., Goto A., Yoshii K. et al. Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine recent Siberian and Far-eastern subtype strains. *Vaccine* 2001; 19: 4774-4779.
23. Mandl C.W., Heinz F.X., Kunz C. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (Western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses. *Virology* 1988; 166(1): 197-205.
24. Gritsun T.S., Frolova T.V., Pogodina V.V. et al. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses. *Virus Res.*1993; 27(2): 201-209.
25. Heinz F.X., Mandl C.W. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus. Review article. *APMIS* 1993; 101(10): 735-745.
26. Rendi-Wagner P., Zent O., Jilg W. et al. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296(40): 202-207.
27. Rendi-Wagner P., Kundi M., Zent O. et al. Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunization. *Vaccine* 2004; 23(4): 427-434.
28. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. ладивосток: ОАО «Приморский полиграфкомбинат», 2006; 100.
29. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. М.: Издатель И.В. Балабанов, 2009; 168.
30. Klockmann U., Krivanec K., Stephenson J.R., Hiffenhaus J. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* 9 (1991), 210-212.
31. Leonova G.N., Ternovoi V.A., Pavlenko E.V. et al. Evaluation of vaccine Encepur® Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine* 2007; 25: 895-901.
32. Plentz A., Jilg W., Schwarz T.F., Kuhr H.B., Zent O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after the booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine* 2009 Feb 5; 27 (6):853-6. Epub 2008 Dec 9.
33. Klockmann U., Bock H., L., Kwasny H., Praus M., Cihlova V., Tomkova E., Krivanec K. Humoral Immunity against tick-borne encephalitis virus following manifest disease and active immunization. *Vaccine* 9 (1991), 42-26.
34. Инструкции по применению вакцин Энцепур® и Энцепур® Детский, 2009 г.